Nebenwirkungen von Carbamazepin und Diphenylhydantoin bei der Behandlung von Anfallskranken

Christian Weißhuhn

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0052

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. A. SCHRADER

Nebenwirkungen von Carbamazepin und Diphenylhydantoin bei der Behandlung von Anfallskranken.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
eine Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von
Christian Weißhuhn

München 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter:

Prof. Dr. J. Kugler

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. A. Schrader

Dekan:

Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.Sept.74

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	3
Problem	6
Material	9
Methode	9
Resultate	10
Diskussion	15
Schlußfolgerung	24
Literatur	26
Lebenslauf	32

Einleitung:

Hippokrates hatte die Vermutung ausgesprochen, bei der Epilepsie handle es sich um eine Erkrankung des Gehirns; zu ihrer Heilung seien statt Magie wohl eher Diät und Drogen nötig. Trotzdem dauerte die therapeutische Ratlosigkeit dieser Krankheit gegenüber bis in die Neuzeit an, als in Fachkreisen die Zweifel an der organischen Ursache dieser Krankheit behoben waren.

Mitte des 19. Jahrhunderts, im Jahre 1853, führte der englische Arzt Locock das Kaliumbromid als erstes Chemotherapeutikum in die Epilepsiebehandlung ein. Bis diesem bessere Medikamente folgten, vergingen wiederum fast 60 Jahre.
1912 berichtete Hauptmann über das Phenobarbital, das noch heute zu den stärksten krampfhemmenden Substanzen gehört.
1938 folgten die Hydantoine. Sie wurden von Merrit und Putnam eingeführt.
1951 konnte die Behandlung der "kleinen Anfälle", wofür seit 1944 die Oxazolidine zur Verfügung standen, mit Succinimiden verbessert werden.
Die Succinimide waren nach den Barbituraten der zweite Meilenstein der Epilepsiebehandlung schlechthin: die differenzierte Anfallsbehandlung.
Es wurde möglich, durch die Differentialdiagnose zu einer angemessenen Therapie zu kommen. Anfallsfreihit kann nur dann wohltuend empfunden werden, wenn bei der Therapie nicht Nebenwirkungen auftreten, die den Patienten in seinen Denkabläufen, seinem Umweltkontakt sowie seinem

körperlichen Befinden so behindern, daß er in einen Konflikt zwischen Folgen der Krankheit und Folgen der Therapie gerät.

Ein Auszug aus einem Schema von Janz (37.) gibt einen Überblick über die gebräuchlichen Antikonvulsiva und ihre Nebenwirkungen.

	dosisunabhängige		dosisabhängige
	Hypersensibilität	Blutbildtoxizität	
Barbiturate	selten	extrem selten	Müdigkeit Nystagmus Ataxie Schwindel Appetitlosigkeit
Hydantoine	gelegentl.	gelegentl.	Ataxie Nystagmus Tremor Diplopie Gingivahyperplasie Osteopathien bei Kindern
Succinimide	selten	nicht sicher belegt	Nausea Singultus Benommenheit Erregung
Benzodiazepam	unbekannt	bisher unbekannt	Müdigkeit initial Ataxie

Dreyer (21.) sieht im Diphenylhydantoin (DPH) zur Behandlung vieler Epilepsieformen das Mittel erster Wahl.

Es entfaltet seine antikonvulsive Wirkung in therapeutischen Dosen (300 - 500 mg/die) ohne wesentliche hypnotische bzw. sedierende Wirkung.
Neben Grand mal sprechen u.a. auch psychosomatische Anfälle gut auf das Medikament an. Die optimale Dosis ist nicht immer leicht zu finden. Die Verträglichkeit kann individuell sehr verschieden sein. Es besteht eine gewisse Kumulationsgefahr bei enzymatischer Abbauschwäche. Wirkung und Nebenwirkungen sind proportional zum Serumspiegel, welcher jedoch nicht direkt proportional zur Dosis verläuft.
Der antikonvulsive Effekt des Präparats dürfte auf einer Stabilisierung der Funktion von Synapsen und Membranen gestörter Kortexareale beruhen, wodurch normale Bezirke vom Herd abgeschirmt werden. (59.)
Als weitere wichtige Basismedikamente gelten das Phenobarbital und besonders das Desoxyphenobarbital. Das Phenobarbital wird von Penin (54.) als ein Antiepileptikum ersten Ranges bezeichnet, auf das erfahrene Therapeuten wegen seines weiten Wirkungsspektrums, seines raschen krampfhemmenden Effekts und seiner geringen Toxizität nicht verzichten wollen. Sein Nachteil liegt in dem sedativ-hypnotischen Begleiteffekt, welcher die, für die Behandlung notwendige, krampfhemmende Dosis gelegentlich nicht mehr zuläßt.

Im allgemeinen gilt für die Behandlungserfolge der Satz von Lennox:
"Intelligent and persistent treatment should relieve three forth of patients of at least three forths of their seizures, and many will be permanently freed."

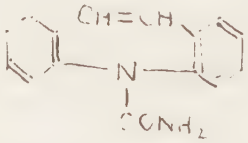
Auch bei der Rehabilitation der Anfallskranken wurden bedeutende Erfolge erzielt. So kann Janz (38.) aus seinem

Krankengut berichten, daß nahezu 70% der männlichen Patienten eine spezielle berufliche Ausbildung und nachfolgende Tätigkeit erreicht haben.
Einschließlich der Frauen waren es 56% bzw. 68% seiner Patienten, deren Berufe als erlernte zu bezeichnen waren.

Strotzka (64.) schrieb 1951, daß bei 15 - 20% aller Epilepsien große Therapieschwierigkeiten auftreten. Die Versager bestehen zu je einem Viertel aus Patienten mit starker neurotischer Spannung, Schwachsinnigen, unklaren Fällen und psychomotorischen Anfällen.

Problem:

Die Einführung des Carbamazepins (Tegretal), einer dem Thymoleptikum Imipramin nahestehenden Verbindung, in die Epilepsiebehandlung erweckte große Hoffnung, besonders für die Behandlung der noch vielfach therapieresistenten psychomotorischen Anfälle.



5-Carbamyl-5H-dibenzo(,f,)azepin

Das Medikament ist seit mehreren Jahren auch an der Neurologischen Universitätsklinik München zur Behandlung von psychomotorischen Anfällen, fokalen Epilepsien, Grand mal sowie Trigeminusneuralgien und bestimmten anderen Gesichtsschmerzen in Gebrauch.

Um einen Überblick zu erhalten über die bisherigen Resultate mit Carbamazepin (CDA), speziell seine therapeutisch nicht erwünschten Nebenwirkungen, erfolgte eine Analyse der bisherigen Behandlungsergebnisse.
Zum Vergleich soll eine parallele Serie über die Nebenwirkungen bei der Behandlung Anfallskranker mit Diphenylhydantoin (DPH) dienen.

1. Es sollen die verschiedenen aufgetretenen Nebenwirkungen dargestellt werden,
2. medikamentenspezifische Nebenwirkungen differenziert werden,
3. Verlauf und therapeutische Konsequenzen der Nebenwirkungen beurteilt werden.

Aufschluß über die Pharmakologie der Substanz geben tierexperimentelle Untersuchungen von Theobald Kunz (68.): CDA besitzt bei Vergleichsuntersuchungen mit Phenobarbital und DPH sowie Mephenesin, besonders bei der Hemmung des Elektroschocks der Ratte und des Strychninkrampfes der Maus eine deutliche Überlegenheit gegenüber den Vergleichspräparaten. Phenobarbital besitzt eine etwas günstigere Wirkung beim Pentetrazol- und Pikrotoxinkrampf. Die somatischen Reflexe werden in ähnlicher Form wie von zentralen Muskelrelaxantien beeinflußt. Die Autoren postulierten einen direkten Angriffspunkt im Rückenmark, da am intakten sowie am spinalisierten Tier (Katze) die gleichen Effekte auf mono- und polysynaptische Reflexe feststellbar sind. Jedoch ist über den Wirkungsmechanismus noch nichts Endgültiges bekannt.
Braunhofer und Jesch (11.) vermuteten erstmals aufgrund von Beobachtungen bei einem Kranken mit Diabetes insipidus eine Wirksamkeit auf die zentrale Osmoregulation. Grund zu

[illegible]
[illegible]
[illegible]
Von anderen Autoren (24,70,69) wird eine ADH-ähnliche Wirkung oder ADH-Aktivation bei osmotisch bedingter Freisetzung der Substanz vermutet.
Schneider, J. und Thomalske (60.) teilen über den Elektrolythaushalt bei centrencephalen Epilepsien mit: Bei klinischer Verschlechterung ist eine Natriumretention zu beobachten, wohingegen eine Natrium- und Wasserausscheidung für eine klinische Besserung sprechen. Der Kaliumverlust der Hirnzellen ist nach Beobachtungen von Cicardo und Tornio, die Schneider hier zitiert, sogar schon vor einem Anfall messbar.
Möglicherweise liegen in diesen Beobachtungen und Überlegungen Ansatzpunkte zur Erklärung des Wirkungsprinzips des CDA.

Toxikologische Untersuchungen (63.) mit CDA an der Maus ergaben eine DL 50 per os von 3.750 mg/kg Körpergewicht, bei der Ratte 4.025 mg/kg. Der Exitus erfolgte unter Dyspnoe, Benommenheit, Bauch- und schließlich Seitenlage, Ataxie und Streckkrämpfen.
Bei Dosen bis zu 200 mg/kg und Tag zeigten Ratten während 24 Wochen keine degenerativen Organveränderungen.
Versuche mit Hunden, und zwar Applikation von 100 mg/kg und Tag während 12 Monaten ergaben keine besonderen Veränderungen bezüglich Körpergewicht, Blut- und Urinstatus sowie Leber- und Nierenfunktion. Auch bei der Sektion und eingehenden histologischen Untersuchung - insbesondere des ZNS - konnten keine pathologischen Veränderungen gefunden werden.

Material:

CDA wurde seit seiner Einführung in zunehmendem Maße an der Neurologischen Universitätsklinik München zur Behandlung von psychomotorischen Anfällen, Grand mal, fokalen Epilepsien sowie Trigeminusneuralgien und bestimmten anderen Gesichtsschmerzen verwendet.
Bei der Analyse der Verlaufsbeobachtungen beschränken wir uns auf die Patienten des Jahrgangs 1971.
Die Verwendung des Medikaments erfolgte nach einheitlichen Richtlinien. Die Patienten befanden sich in stationärer oder ambulanter Behandlung der Klinik.
Der Auswertung wurden die Krankenblätter der männlichen und weiblichen anfallskranken Patienten aus der Zeit der stationären und ambulanten Behandlung zugrundegelegt.

Methode:

Die Unterlagen wurden nach Aufzeichnungen über Nebenwirkungen der Mittel durchgesehen:

1. an Kranken, denen CDA verordnet worden war
   a) allein, als initiale Therapie bzw. nach unbefriedigender Behandlung mit anderen Medikamenten,
   b) in Verbindung mit einem anderen Medikament, jedoch nur, wenn Klarheit über die Reaktion auf jenes Präparat bestand.
   So konnte eine etwaige Unverträglichkeitsreaktion mit großer Wahrscheinlichkeit auf die vorgenommene therapeutische Ergänzung mit dem CDA zurückgeführt werden.

2. An einer gleichartigen Auswahl von Kranken, die nur mit DPH behandelt worden waren. Diese Serie mit einem Standardmedikament der Epilepsiebehandlung sollte als Vergleich mit der ersten dienen.

Resultate:

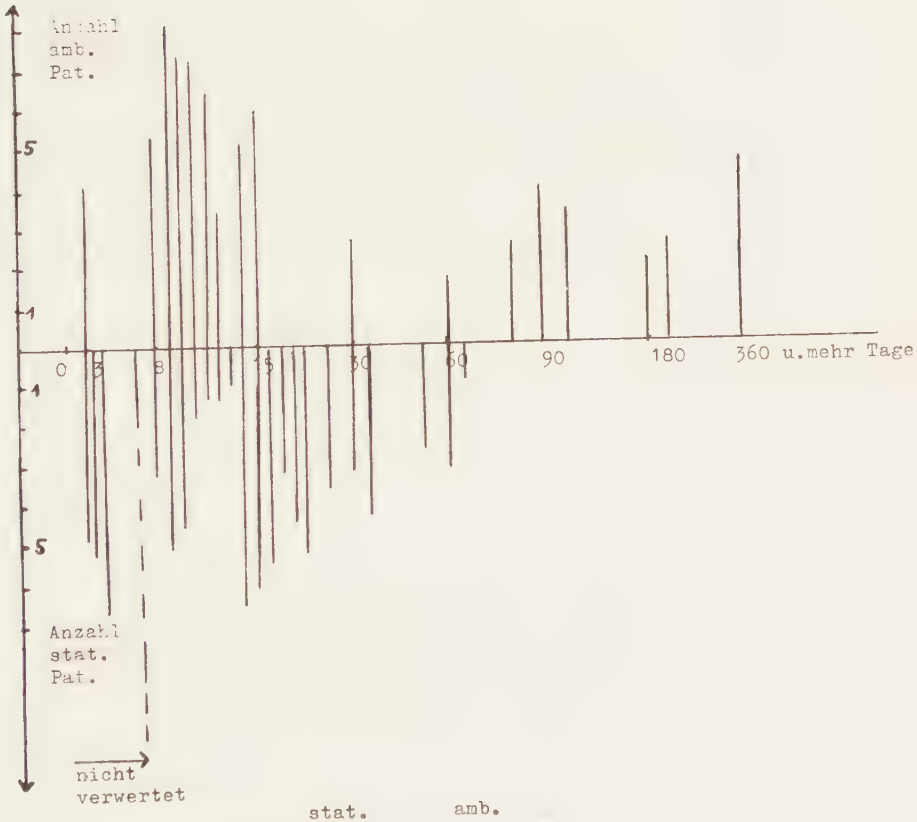
Im Jahre 1971 wurden mit CDA oder DPH 250 Epileptiker behandelt:

		Epileptiker insgesamt	Frauen	Männer
5.400	amb.	128	55	73
2.862	stat.	122	40	82
		250	95	155

Für unsere Untersuchung konnten wir mit ausreichenden Aufzeichnungen über lange Verlaufskontrollen 219 Kranke finden:

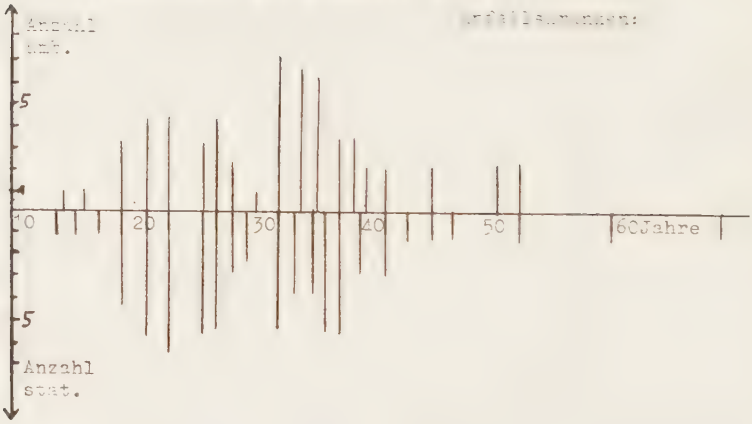
		Männer	Frauen	stat.	amb.
CDA	97	66	31	40	57
DPH	122	69	53	55	72
	219				

Beobachtungszeitraum der CDA - Einnahme:



	stat.	amb.
Mittel	21 Tage	15 Tage
Minimum	5	7
Maximum	74	>360

Altersverteilung bei den [illegible] und stationären Anfallskranken:



Verhältnis $\frac{\text{Monotherapie mit CDA}}{\text{Kombinationsbehandlung}} = \frac{7}{4}$

Bei den meisten Fällen handelte es sich um eine Umstellung auf CDA; d.h. die Patienten waren zuvor mit anderen Mitteln erfolglos behandelt worden. Bei einem kleinen Teil erfolgte die Erstbehandlung eines Anfallsleidens mit CDA. Bei den Umstellungen wurde die Tagesdosis langsam zunehmend gegeben und später das zuvorgegebene Mittel langsam reduziert.

Verteilung der Nebenwirkungen unter CDA- und DPH- Behandlung:

CDA		DPH
80,4 %	ohne bekannte NW	84,4 %
2,0 %	allerg. Exanthem	1,6 %
1,0 %	Leukopenie, Anaemie	4,9 %
./.	Gingivahyperplasie Zahnfleischbluten	9,0 %
3,1 %	Sehstörungen (lichtscheu Diplopie, Akkommodationsstör.)	./.
3,1 %	Müdigkeit, initiale	./.
4,1 %	Drehschwindel	./.
1,0 %	gehäufte petit mal	./.
1,0 %	gehäufte Grand mal	./.
4,3 %	Absetzen o.n.A.	./.

Erläuterungen zu obiger Tabelle:

1. CDA (Tegretal) Serie:
   a) Die Dosis lag bei 200 - 600 mg pro die.
   b) Blutbildkontrollen standen nicht bei allen beobachteten Patienten in ausreichendem Maße zur Verfügung, jedoch zeigen die Befunde keinen Unterschied zur DPH-Serie oder noch zu erläuternden Berichten anderer.

   Der von uns beobachtete einzige Fall einer CDA-abhängigen Blutbildveränderung war eine Leukopenie von 2.400 Zellen/cmm, zu welcher es nach Zugabe von CDA gekommen war und die sich nach Absetzen des Medikaments wieder zurückbildete. Zu weiteren Beschwerden war es dabei nicht gekommen.

c) Die beiden Fälle, in denen als allergische Hautreaktionen aufzufassende Exantheme beobachtet wurden, bildeten sich ohne klinische Komplikationen in wenigen Tagen zurück (es stand kein Diff.-BB zur Verfügung). CDA mußte in beiden Fällen nicht abgesetzt werden.

d) Bei den Angaben über Doppelbilder, Lichtscheu, Müdigkeit, Drehschwindel handelte es sich um Beschwerden ambulanter Patienten während der Anfangsphase der Behandlung. Auch hier wurde das Medikament weiter eingenommen und in der Folge nicht mehr über derartige Beschwerden geklagt.

e) Bei dem einen Patienten, der über vermehrt auftretende kleine Anfälle unter CDA-Medikation berichtete, handelte es sich um gemischte Anfälle. Die großen Anfälle waren mit Tegretal gut beherrschbar. Möglicherweise wurden unter diesen Umständen die kleinen Anfälle erst deutlich wahrgenommen und vom Patienten berichtet. Vorher fanden sich jedenfalls weniger eingetragene kleine Anfälle.

f) Bei dem Patienten mit vermehrten großen Anfällen handelte es sich um einen Patienten mit zusätzlichen psychomotorischen Krisen, der von DPH auf CDA umgestellt werden sollte, was wegen der Zunahme der generalisierten Krampfanfälle trotz guter Beherrschung der psychomotorischen Äquivalente nicht verwirklicht werden konnte.

2. DPH-Serie:

a) In den beiden Fällen, wo es zu Exanthemen kam, wurde das Medikament sofort abgesetzt. Es traten keine Komplikationen auf.

b) Bezüglich der Blutbildtoxizität kam es unter klinischer Beobachtung zu keinerlei Komplikationen bei diesen Fällen. Im Gegensatz zu CDA war hier

auch das rote Blutbild im Sinne einer Panmyelopathie in Mitleidenschaft gezogen ohne Hinweis, ob es sich dabei um eine Megaloblastose gehandelt hatte.

c) die Gingivahyperplasien waren in einigen Fällen so ausgeprägt, daß das Medikament abgesetzt werden mußte.

d) Über die sonstigen, als dosisabhängig bekannten Nebenwirkungen des DPH fanden wir keine Mitteilungen (Ataxie, Nystagmus, Diplopie, Tremor, myasthenische Reaktionen, Fieber, Magenbeschwerden, Hirsutismus).

Diskussion:

1. Exantheme:

Zum Auftreten CDA-abhängiger Exantheme schreiben Bonduelle et al. (4.), welche 89 Patienten mit Dosen zwischen 600 und 1200 mg/die beobachteten: Es traten sechsmal Exantheme auf, jedoch mußte wegen der Schwere der Erscheinung nur bei einem Patienten das Medikament abgesetzt werden. Braunhofer und Zicha (8.) sahen bis 1966 bei 531 Patienten mit Dosen bis zu 1800 mg/die hauptsächlich dosisabhängige Exantheme. Der Anteil lag bei 4,6%. Früher beobachtete Fälle zeigten bei 350 Patienten nur 2% medikamentenabhängige Exantheme.

Nicht näher begründete Angaben über Exantheme finden sich auch bei anderen Untersuchern:

Dalby (15.) sah bei 93 Patienten 2 Exantheme.

Livingston (43.) mußte bei 87 beobachteten Fällen viermal wegen allergischer Hauterscheinungen das Medikament absetzen.

Vasconcelos (71.) sah bei 125 Patienten mit Dosen zwischen 1000 mg und 1600 mg/die viermal passagere

Exantheme, welche ohne Dosisreduktion wieder verschwanden.
Subirana et al (65.) sahen bei 206 Patienten, welche mit Dosen zwischen 800 und 1200 mg/die behandelt wurden, einen Fall von Dermatitis exfoliativa.
Hanke (35.) sah bei 308 Patienten (600 - 2400 mg/die) nur einmal ein deutliches Exanthem, das auf CDA bezogen wurde.
Dreyer (20.) spricht bei seinen 416 Patienten von gelegentlich auftretenden passageren, beherrschbaren Exanthemen. Später, 1972, zählte er insgesamt 4-6% (21.).

Andererseits schrieben Fichsel und Heyer (23.) von 30 epileptischen Kindern, welche CDA erhalten hatten. Sie beobachteten 17 mal Exantheme. Das Medikament mußte aber nur zweimal abgesetzt werden.
Ebenfalls fand Ketz (41.) bei 35 Patienten, im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen, am häufigsten allergische Hautreaktionen.

Exantheme unter CDA

Bonduelle	6,6%
Braunhofer (1964)	2,0%
Braunhofer (1966)	4,6%
Dreyer (1972)	6,0%
Vasconcelos	3,2%
Livingston	4,5%
Dalby	2,1%
Hanke	0,3%
Fichsel und Heyer	56,0%
Nervenklinik München 1971	2,0%

Die Unterschiede können bestehen:

a) in der verschiedenen Berücksichtigung leichter, flüchtiger Erscheinungen,
b) in unterschiedlichen Auffassungen über eine Änderung der Dosis bzw. ein Absetzen des Medikaments,
c) in ungenügenden Beobachtungen mancher Autoren, die das Medikament hinsichtlich seiner Nebenwirkungen nicht speziell untersuchen.

2. Blutbild und Leberwerte:

Braunhofer und Zicha (8.) berichteten bei ihren 531 Patienten von drei passageren Leukopenien bis 3000/cmm in fraglichem Zusammenhang mit CDA.
Das rote Blutbild sowie Leberwerte und Knochenmarkbefunde fanden sie nie verändert.

Gleichermaßen berichteten Bonduelle et al. (4.) über normale Blutbilder bei 15 Patienten, die viele Monate kontrolliert worden waren.

Auch Hanke (35.) fand bei Dosen bis zu 2400 mg/die keine Blutbildschädigung.

Livingston (43.) setzte CDA bei seinen 87 Patienten dreimal wegen Leukopenie ab. Einmal notierte er eine Neutropenie.

Von Dreyer (20.) wurde über gelegentliche passagere Leukopenien und Anaemien berichtet.

Von den 125 Patienten Vasconcelos' (71.) wurde eine passagere Leukopenie berichtet, außerdem bei zwei zusätzlichen Fällen persistierende Leukopenien, solange die Therapie beibehalten wurde.

In seinen Untersuchungen über die Verträglichkeit und Ausscheidung von CDA berichtete Führ (25.): Bei Patienten, deren Blutbild alle 1 - 2 Monate untersucht

wurde, konnten keine Störungen des weißen oder roten Blutbildes festgestellt werden.
Außerdem konnte über eine Studie an 10 Patienten berichtet werden, deren Blutsera 5 Jahre lang alle 1 - 3 Monate auf Veränderungen von SGOT, LDH, alkalischer Phosphatase, Thymol, Takata, Weltmann'schem Koagulationsband, Cadmiumsulfatprobe, Bilirubin, Elektrophorese und Gesamteiweiß untersucht wurden. Außer gelegentlicher unbedeutender Trübung der Cadmiumsulfatprobe blieben alle Werte normal.

3. Gastrointestinale Beschwerden:

Von Subirana (65.), Tchicaloff und Penetti (67.), Hanke (35.) und Dreyer (21.) wurde auf Gastralgien und begleitenden Vomitus hingewiesen, die unter CDA-Gabe aufgetreten seien. In einem Fall, so berichtet Subirana, welcher darin die häufigste Nebenwirkung sah, hatten diese Beschwerden das Absetzen des Medikaments erfordert.

4. Diplopie, Akkommodationsstörungen, Vertigo:

In den Beobachtungen von Lorge (45., 46.) fanden sich 4 Fälle von Diplopie und Akkommodationsstörungen. Davon sei einmal eine Akkommodationsstörung spontan ohne Unterbrechung der Therapie zurückgegangen.

Nur wenige oculo-pupilläre Störungen und vestibuläre Symptome fanden Braunhofer und Zicha (8.) unter ihren Patienten, wenn, dann meist nur am Beginn der Therapie.

Dreyer (20.) sah nur gelegentlich Vertigo, während bei Rompel (58.) Vertigo am häufigsten auftrat.

Rabe (57.) sah bei Dosierungen über 1000 mg/die häufiger Nausea, Ataxie und allgemeine Müdigkeit.

Unter den 304 Patienten von Hanke (35.) wurde zweimal eine Diplopie notiert. Bei 3 zusätzlichen Patienten wurden ataktische Störungen beschrieben.

5. Muskuläre Reaktionen:

Wendland berichtete über 3 Fälle von Myoklonien nach Tegretalgabe. Unter Berücksichtigung der experimentellen Ergebnisse von Theobald und Kunz (68.), welche eine zentral muskelrelaxierende Wirkung des CDA postulierten, erhebt sich die Frage, ob es sich bei der Wendland'schen Beobachtung nicht um Reste von Anfallsäquivalenten gehandelt hat.

6. Psychische Beeinflussung:

Leder (44.) sah das Besondere des CDA in der Erweiterung der psychischen Beweglichkeit und Wahrnehmungsfähigkeit.
Er stellte Explorationen und testpsychologische Verfahren an 50, mit CDA behandelten Patienten an, zur Objektivierung der von vielen Autoren geschilderten guten Wirkung des Medikaments auf die Somnolenz, Angst, Depression, Irritierbarkeit, Aggressivität, Bradypsychie und Viskosität bzw. sogenannte enechetische Konstitution vieler Epileptiker. Dreimal mußte CDA wegen Anfallshäufung bzw. Verschlechterung des psychopathologischen Bildes mit Euphorie, Hypomanie abgesetzt werden, einmal wegen eines persistierenden allergischen Exanthems. Pakesch (52.) sprach hier von der Begünstigung einer eretischen Stimmungslage; Pryse, Philips und Jeavons (56.) von "giddiness". Insgesamt stellte Leder eine teilweise signifikante Besserung des psychopathologischen Zustandes gegenüber Placebos fest.

Die Patienten zeigten vor allem wieder mehr prospektive Aktivität und berufliche und zwischenmenschliche Ambitionen lebten wieder auf. Die Distanz zu den eigenen Anfällen nahm zu, teilweise sogar überschießend. So bei einer Patientin von Haas und Laubichler (30.), die sorglos die Medikation einstellte und prompt daraufhin wieder drei Anfälle erlitt. Nach Wiedereinstellung auf Tegretal war sie nahezu 2 Jahre beschwerdefrei.

In unseren Krankenblättern fand sich keine Notiz über derartige Reaktionen. Auf Befragen einzelner Ärzte der Klinik nach einer psychotropen Wirkung von CDA, erhielten wir spontan ähnliche Beobachtungen mitgeteilt.

7. Reflexverhalten:

Blom (2.) weist auf eine Beeinflussung des Linguo-Mandibularreflexes, bulbärer sowie spinaler Reflexe hin.
Maxion (50.) fand in seinen Untersuchungen über Schlafbewegungen und EEG unter CDA-Einnahme eine Zunahme der Psychomotorik, z.B. Schluck- und Kaubewegungen bei gleichzeitiger Normalisierung des Schlafrhythmus'.

8. Anfallshäufung:

Von Fichsel und Heyer (23.) wurden 3 Fälle von Anfallshäufungen nach CDA-Gabe unter ihren 30 Fällen kindlicher Epilepsieformen geschildert.

Haas/Laubichler (30.) beobachteten einen Fall von Anfallshäufung, der sich nach Absetzen von CDA normalisierte.

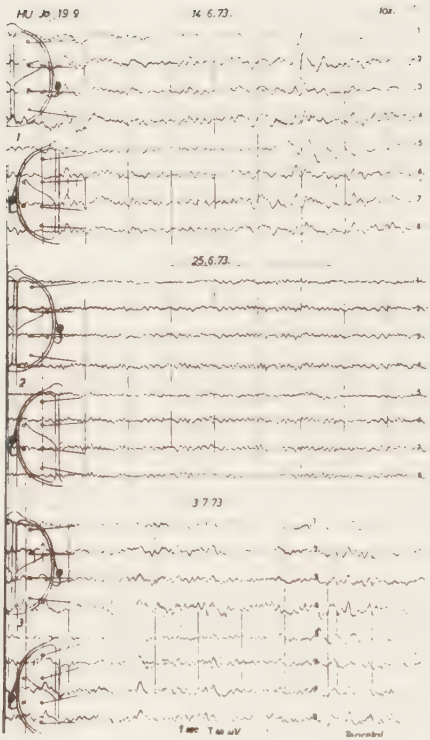
. [illegible]:

Taghavy und Naumann (66.) berichteten über 2 Fälle von Intoxikationen mit CDA. In den einen Fall konnten am 1. Tag nach Einnahme von 10 Tabl. im EEG generalisierte, polymorphe langsame Wellen beobachtet werden. Am 7. Tag waren diese, ohne daß sich ein klinisch bedrohlicher Zustand eingestellt hätte, wieder verschwunden.

Eine ähnliche Beobachtung machte Gran (+) bei einer 19jährigen Patientin, die wegen Gesichtsschmerzen CDA (800mg/die) erhalten hatte.
Das EEG zeigte eine diffuse, nicht vigilanzbedingte Verlangsamung. Bei einer Kontrolle 1 Woche nach Absetzen von CDA waren diese Anomalien nicht mehr zu beobachten und traten prompt beim Versuch dieses Phänomen zu reproduzieren wieder auf, als CDA (1200mg/die) wieder hinzugesetzt wurde.

Außerdem berichteten Taghavy und Naumann über einen Kranken, der 50 Tabl. einnahm und außer einer zeitweiligen Bewußtlosigkeit keine weitere Schädigung erlitt. Nach 4 Tagen war der Patient wieder wie vorher.

Volmat et al. (72.) zitierten zwei Suicidversuche mit CDA, bei denen 3g bzw. 10g der Substanz eingenommen waren. Bei dem ersten Patienten trat nur ein Unruhegefühl auf, welches nach kurzer Zeit wieder verschwand. Bein zweiten Patienten führte die Dosis von 10g zu Vomitus und Somnolenz. Es zeigten sich keine kardialen ozw. respiratorischen Anomalien, noch waren die Leberwerte irgendwie betroffen.



D. Gran, J. Kugler: EEG-Veränderungen unter CDA

1 Fallbericht

Kurve 1: 800mg/die CDA

Kurve 2: 1 Woche nach Absetzen von CDA

Kurve 3: Nach erneuter Gabe von 1200mg/die CDA

Hager (33.) berichtete den Fall eines kleinen Mädchens von 2 Jahren, welches 7 Tabletten verschluckt hatte. Es folgte ein Koma von 6 Stunden mit Bradypnoe, Cyanose ohne EKG-Alternationen, im EEG leichte Verlangsamung der Hintergrundaktivität. Im übrigen folgte eine völlige Wiederherstellung nach wenigen Stunden.

Hajnsenk (34.) schrieb über einen anderen Patienten, der 20g CDA in suicidaler Absicht eingenommen hatte. Resultat: Völlige Wiederherstellung nach 20 Tagen.

Diese klinischen Erfahrungen korrelieren gut mit den schon geschilderten Werten von Stenger und Roulet (63.)

10. Teratogene Wirkung:

Dazu berichten Stenger und Roulet (63.):
An swiss-albino Mäusen und Wistar-Ratten traten bei Gabe per os bzw. intramuskulär von 450mg/kg CDA pro Muttertier und Tag vereinzelt Missbildungen auf. Es handelte sich hierbei allerdings um die mindestens 30-fache therapeutische Dosis, die schon beim Muttertier häufig toxische Erscheinungen auslöste. 300mg/kg pro Muttertier und Tag am Kaninchen hatten keinen teratogenen Effekt.

Hagen (31.) sowie Braunhofer und Zicha (8.) sahen bei insgesamt 5 Fällen keine Folgen der Therapie auf den Verlauf der Gravidität und die Neugeborenen.

Schlußfolgerung:

Nach den vorliegenden Literaturberichten und der Auswertung unserer klinischen Aufzeichnungen von 219 Kranken mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 18 Tagen beurteilen wir die Nebenwirkungen von CDA wie folgt:

1. CDA hat Nebenwirkungen in annähernd gleichem Maße wie DPH.

2. Bei Tagesdosen von 200 bis 600mg zeigte CDA keine bedrohlichen Nebenwirkungen.
   In der Literatur wird auch bei wesentlich höheren Tagesdosen (bis 2400 mg) über keine bedrohlichen Nebenwirkungen berichtet.

3. Der Anteil allergischer Hautreaktionen lag bei unseren Kranken mit 2% im unteren Bereich der sonst angegebenen Häufigkeit (2-6%). Diese Hautreaktionen sind zumeist leichterer und passagerer Art. Selbst schwerere Fälle sind mit konventionellen Mitteln beherrschbar, erfordern dann aber das Absetzen des Medikaments.

4. Die Blutbildtoxizität erscheint uns deutlich niedriger als beim DPH. Ebenso wie bei den allergischen Hautreaktionen kann in vielen Fällen zunächst abgewartet werden. Man ist nicht gezwungen, das Medikament deshalb sofort abzusetzen.

5. Im Gegensatz zur Gingivahyperplasie unter längerer DPH-Medikation gibt es bei CDA auch bei langzeitbehandlung keine solche organschädigende Wirkung.

6. Müdigkeit, Unruhe, Vertigo, Akkommodationsstörungen, Diplopien sowie Vomitus und Gastralgien können als zumeist nur initiale und flüchtige Nebenwirkungen auftreten. Von einigen Autoren wird berichtet, daß sie nach vorübergehender Dosisreduktion verschwanden oder bei Absetzen und späterem erneuten Therapieversuch nicht mehr auftraten.

7. Als gelegentlich störende psychotrope Wirkung kann eine distanzlose, euphorische, hypomanische Stimmungslage auftreten.

8. Wir können keinen störenden Einfluß auf das spinale oder zentrale Reflexverhalten bestätigen, noch lassen unsere Untersuchungen von der Gefahr einer anfallbahnenden Wirkung des Carbamazepins sprechen.

L I T E R A T U R

1. Blom, S.: Trigeminusneuralgie: Behandlung mit einem neuen Antikonvulsivum — Lancet 1, 839 - 840 (1962)

2. Blom, S.: Tic douloureux, behandelt mit einem neuen Antikonvulsivum — Arch. Neurol. 9, 285-290 (1963)

3. Blomberg, L.H., Buren, A. Tegretol, Behandlung der Epilepsie — Lakartidningen 67 (1970) 4305

4. Bonduelle, M., Bouygues P., Sallou, C., Chemaly, R. Bilanz der klin. Erfahrungen mit dem Antiepileptikum G 32883 — Neuro-Psychopharmacol., Vol. 3, pp. 312-316 (1964)

5. Bonduelle, M., Houdart, R., Bouygues, P. Behandlung der Trigeminusneuralgie durch ein Derivat des Iminostilbens — Rev. neurol. 108, 61-65 (1963)

6. Bonduelle, M., Sallou, C. Neuere Erkenntnisse in der Behandlung der Epilepsie — Therapie 18, 543-548 (1963)

7. Bonduelle, M., Bouygues, P., Sallou, C., y Grobius, M. Klin. Erfahrungen mit G 32883 — Revue Neurol. 110, 209 (1964)

8. Braunhofer, J. und Zicha Eröffnet Tegretal neue Therapiemöglichkeiten bei bestimmten neurolog. und endokrinen Krankheitsbildern? — Med. Welt 17 (1966) 1875

9. Braunhofer, J. Klin. Erfahrungen mit Tegretal — EEG J. 20 (1966) 105

10. Braunhofer, J. Klin. Erfahrungen mit Tegretal, einer neuen antiepileptischen Substanz — Med. Klinik 60 (1965) 343-348

11. Braunhofer und Jesch, W. Klin. Erfahrungen mit einem neuen Dibenzazeoinderivat in der Behandlung der Trigeminusneuralgie — Med. Welt (1964) 200-203

12. Broser, F. Moderne Behandlung der verschiedenen Epilepsieformen — Nervenarzt 1 (1966) 25-32

13. Castilla del Pino Epilepsiebehandlung mit Tegretal — III Reunion Anual de la Liga Espanola contra la Epilepsia Barcelona 11-12 dic. 1965 (Proximo a publicarse)

14. Coper, Selbach Wirkungsweise der Antiepileptica — Ther.Wo. 16 (1970) 657-662

15. Dalby, MA. Erfahrungen mit Tegretal — Epilepsia 12 (1971) 325-334

16. Davis, El. Clinical evaluation of a new anticonvulsant G 32883 — Med.J.Aust. 51/I 150-152 (1964)

17. Dereux, J.F. a propos du carbamyldibenzazeptine — J.ScMed. de Lille 83, 371 (1965)

18. Dietrichson — Discussion Nord.Med. 72, 1488 (1964)

19. Donner, M. y Frisk, M. Carbamazepin bei der Behandlung der Epilepsie und psychischen Symptomen bei Kindern und Jugendlichen — Ann.Paed.Fenn 11, 91 (1965)

20. Dreyer, R. Therapie der Epilepsie — Nervenarzt 10 (1965) 442

21. Dreyer, R. Die Pharmakotherapie der Epilepsien — Psych. d. Gegenwart Vol. 2 S. 713, (1972)

22. Farago, F., v. Nikolik, V. Analyse electroclinique des troubles du comportement en fonction de l' effect du Tegretol — Excerpta Medica, internat. Con.Ser. 94, 370, 171 (1965)

23. Fichsel und Heyer Tegretal bei 30 Fällen kindl. Epilepsie — DMW 95 (1970) 2367-2374

24. Frahm, H. und Smejkal — Med.Welt 20 (1969) 1529-1533

25. Führ, J.
Untersuchungen über die Verträglichkeit und Ausscheidung eines neuartigen Antiepileptikums — Arzneimittel-forsch. 14, 74-75 (1964)

26. Garmstorp, I.
Klin. Versuch mit Tegretal bei Kindern mit schwerer Epilepsie — Excerpta Medica, internat. Con.Ser. 94, 371 (1971)

27. Géraud, J., Rascol, A., Gleizes, L.. Bénazet, J.
Behandlung der Trigeminusneuralgie mit G 32883 — Ann.med. psychol. 122/I, 474 (1964)

28. Giroire, Charbonell, Verceletto, Besacon, v. Geve
Klin. Erfahrungen mit Tegretal während 18 Monaten — Quest. Medical 18, 414 (1965)

29. Goldstein et coll.
Drug eruptions from anticonvulsant drugs — Archiv of dermat. 87 (1963) 612

30. Haas, Laubichler
Indikationen für Tegretol — Wien.Med.Woschr. 14 (1967) S. 357-361

31. Hagen, K.
Tegretal bei Graviden — Nervenarzt 12 (1969) 590-591

32. Hagen, K., Richter, U.
Therapeutische Erfahrungen mit einem neuartigen Antiepileptikum bei Kindern und Jugendlichen — Nervenarzt 35 (1964) 312-314

33. Hager, H.
Tegretolvergiftung bei 2-jährigem Kind — Pediat. prax. 4, 241 (1965)

34. Hajnsenk, F. y Satorius N.-A case of intoxication with Tegretol — Epilepsia 5, 371 (1964)

35. Hanke, N.F.J.
Erfahrungen mit Tegretal bei 308 Patienten — Geneesk. Gids 1 (1970 329-331

36. Hoefer
Rehabilitation von Anfallskranken — Ther.Wo. 16 (1970) 696-702

37. Janz, D.
Therapie und Diätetik der Epilepsien
Ther.Wo. 16 (1970) 662-670

38. Janz, D.
Zur Rehabilitation von Epilepsiekranken
Fortschr. d. Med. 87 (1969) 591

39. Jongmans, J.W.M.
Bericht über die antiepileptische Wirkung von Tegretal
Epilepsia 5 (1964) 74-82

40. Jung
Archiv für Psych. und Ztschr. für Neurol. 185 (1950) 701-735

41. Ketz, E.
Vorläufige klinische Ergebnisse mit Tegretal
EEG J. 20, 105 (1966)

42. Ketz, E.
Tegretal - Ein neues Antiepileptikum
Praxis 53, 264-269 (1964)

43. Livingston et al.
Carbamazepine und Anwendung in der Epilepsie
J. Amer. med.Ass. 3 (1967) 204-208

44. Leder, A.
Tegretal - Zum Problem der psychotropen Wirkung
Nervenarzt 41 (1970) 59-67

45. Lorge, M.
Klin. Erfahrungen mit einem neuen Antiepileptikum
Schw.Med.Wo. 93, 1042 (1963)

46. Lorge, M.
Über ein neuartiges Antiepileptikum der Iminostilbenreihe
Proc. third. Meet, CINP, München 1962, Neuro-Psychopharmacol. Vol. 3, 299 (1964)

47. Lüllmann, H.
Nebenwirkungen der Antiepileptika
Arzneimittelforsch. 12/8 (1962) 868

48. Mass
Vorläufiger Bericht über die Behandlung mit Tegretal
Int. Liga gegen Epilepsie, Bonn 1965

49. Matthes, A.
Klin. Erfahrungen mit Tegretal
DMW 92 (1967) 1079-1081

50. Maxion, H.
Erfahrungen mit Tegretal im polygraph. Schlaf-EEG
Nervenarzt 12 (1968) 547-549

51. Millichap, G.
Anticonvulsant drugs
Postgrad. Med. 37/1 (1965) 22

52. Pakesch
Untersuchung über ein neuartiges Antiepileptikum
Wien.Med.Woschr., 42 (1963) 794

53. Pechan, J.
Therapie des Hemispasmus facialis mit Tegretal
Med.Welt 23 (1972) 11, 384-387

54. Penin
Wirkung und Indikation eines neues Antiepileptikums (Maliasin)
DMW 89 (1964) 1683

55. Pouyanne, H., Leman, P., Arne, L., Coiffu, B.
Behandlungsergebnisse bei Gesichtsschmerzen mit einem neuen Antikonvulsivum
Ann.med-psycol. 122/I,144 (1964)

56. Pryse, W.E.M., Philips a. Jeavons
Tegretal und sein Effekt auf EEG und psychisches Verhalten
Epilepsia 11 (1970) 263-273

57. Rabe, F.
Behandlung der chronischen Epilepsie
Landarzt 46 (1970) 460-466

58. Rompel, Baumeister
Migräne und Tegretal
S.Afr.Med.J. 4 (1970) 75-80

59. Scollo-Lavizzari
Die Epilepsien
Siegenthaler, Thieme 1970 Klin. Pathophysiologie, 917

60. Schneider, J. Thomalske
Der Elektrolythaushalt bei centr-encephaler Epilepsie
Nervenarzt 8 (1963) 338

61. Spillane, J.D.
Behandlung der Trigeminus-neuralgie mit Tegretal
Pract. 192, 1147 (1964)

62. Steinbrecher
Med.Welt 17 (1966) 1381-1385

63. Stenger,E.G., Roulet, F.C.
Med.exp. 11 (1964) 191-201

64. Strotzka
Die Kombinationsbehandlung der therapieresistenten Epilepsien
Wien.Med.Woschr. (1951) 465-468

65. Subirana, A., Oller-Daurella.,L. y Chillón, D.
Dos anos de experiencia del tratamiento de la epilepsia con Tegretol
Revista Clinica Espanola Tomo 104, Nr. 4 (1967)

66. Taghavy und Naumann
Intoxikation mit Tegretal
EEG und EMG 1 (1970) 119

67. Tchicaloff, M., Penetti, F.
Behandlungsergebnisse eines neuen Antiepileptikums, Tegretal
Schweiz.med.Woschr. 93 (1963) 1664-1666

68. Theobald und Kunz
Zur Pharmakologie des Antiepileptikums, 5-Carbamyl-5H-dibenzo (b,f) azepin
Arzneimittelforsch. 13 (1963) 122-125

69. Tietze, H.U., Chattas, A. and Oetliker, O.
Freie Wasser-Clearance, Diabetes insipidus und Tegretal
Acta endocr. Suppl. 159 (1972) 50

70. Uhlich, F., Loeschke, K. and Eigler, J.
Antidiuretic effect of carbamazepin in central diabetes insipidus
Acta endocr. Suppl. 159 (1972) 51

71. Vasconcelos, D.
Behandlung der Epilepsie mit Tegretal
Nervenarzt 11 (1967) 506-509

72. Volmat, R., Beaudouin, Collin, Nicolas-Charles, J. y Alber, G.
Klin. Erfahrungen mit Tegretal in der Behandlung der schweren Epilepsie und der schmerzhaften hartnäckigen Syndrome
La Centr-Est-Medicale 40 (1967) 1395

73. Wendland, K.L.
Myoklonien nach Tegretal
Nervenarzt 5 (1968) 231-233

Lebenslauf

Meine Eltern stammen aus Troppau im Sudetenland. Mein Vater, Dr. med. Eugen Weißhuhn, prakt. Arzt und seine Frau Margarethe, geb. Ludwig, leben heute in Landshut.

Ich wurde am 4.3.1945 in Teplitz/Schönau CSSR als erstes von vier Kindern geboren. Die Volksschule und Oberrealschule besuchte ich in Landshut, wo ich 1964 das Abitur ablegte.

Das Medizinstudium nahm ich anschließend in München auf. Während der klinischen Semester studierte ich auch in Marseille und in West-Berlin. Das Medizinische Staatsexamen folgte im Juli 1970 in München.

Seit 1970 bin ich verheiratet und in München ansässig.

Als Medizinalpraktikant arbeitete ich zunächst an der Nervenklinik der Universität München, dann an der II. Medizinischen Klinik in Harlaching und der Chirurgischen Privatklinik Maria-Theresia.

Nach der Approbation im Oktober 1971 wurde ich zum Wehrdienst einberufen.

Seit Ende 1973 bin ich als Assistent an der Neurochir. Universitätsklinik München tätig.